

JP4500925

**Title:
JP4500925**

Abstract:

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平4-500925

⑬ 公表 平成4年(1992)2月20日

⑭ Int.Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 2(1)

B 01 J 19/00
A 81 K 9/14
31/43
31/545
31/55
31/56

N
C
6345-4C
7624-4C
7475-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C

(全15頁)

⑯ 発明の名称 反溶剤への沈殿を介する微細分化固体結晶性粉末

⑰ 特 願 平1-509713

⑱ 出 願 平1(1989)9月6日

⑲ 翻訳文提出日 平3(1991)3月26日

⑳ 国際出願 PCT/US89/03783

㉑ 国際公開番号 WO90/03782

㉒ 国際公開日 平2(1990)4月19日

優先権主張 ㉓ 1988年10月5日 ㉔ 米国(US) ㉕ 253,849

⑳ 発 明 者 シュミット, ウィリアム・ジェイ
イ

㉑ 出 願 人 ジ・アップジョン・カンパニー
アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番

㉒ 代 理 人 弁理士 齊 山 藤 外1名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GB(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KR, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), SU, US

請 求 の 範 囲

1. (1) 微細分化すべき固体を液状担体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、次いで

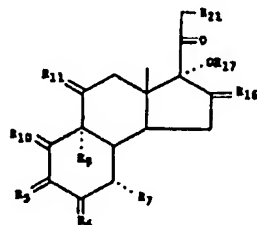
(2) 工程(1)の該噴射用溶液を、固体を沈殿又は晶出させるのに十分な容量の反溶剤に添加することを特徴とする微細分化固体の製法

2. 該固体が医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

3. 該固体が医薬品である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

4. 該医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ペニシリン、又はセファロスポリンである請求の範囲第3項記載の微細分化固体の製法。

5. 該医薬品が式:



(ステロイド)

[式中、

(A-I) R₁はα-R₁₀、β-R₁₀、β-CH₃であり、ここに、R₁₀、

及びR₉は一緒になって-CH₂-CH₂-CO-CH₂-又は

-CH=CH-CO-CH₂-;

(A-II) R₁、及びR₉は一緒になって

=CH-CH=COH-CH₂-;

R₁はα-R₁₀、β-R₁₀であり、ここに、R₁₀は-H、-F又は

-CH₃;

R₉は-H又は-S-CO-CH₃;

R₈は-H、-F、-Cl 又は-B r ;

特表平4-500925 (2)

R_{11} は-O又は α -H: β -OH;

R_{12} は α - R_{10} ; β - R_{10} であり、ここに、 R_{10} は-H、
-OH又は- CH_3 、及びここに、 R_{10} は-H又は- CH_3 、

但し、 R_{10} 又は R_{10} のうち一方は-H;

R_{13} は-H、-CO- R_{10} 、ここに、 R_{10} はC₁-C₆アルキル;

R_{14} は-C₁、-OH又は-O-CO- R_{10} 、ここに、 R_{10} はC₁-C₆アルキル、但し、 R_{10} が-OH及び R_{10} が-Hである場合、2の基はアセトニドを形成し得る]

で示されるステロイドである請求の範囲第3項記載の微細分化固体の製法。

6. 該医薬品がトリアムシロン・アセトニド、トリアムシロン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メドロキシprogesteron、酢酸イソフルプレドン、アルブラム、トリアゾラム、ペニシリン、グリブリン、アンピレリン、イ

又は-C₁H₃である場合、 R_2 又は R_3 の一方のみが-Hであり得る
 R_1 -CO-NR₂R₃;

R_1 がC₁-C₆アルキルであって R_2 が-H又はC₁-C₆アルキルである
 R_1 -CO-O-R₃;

所望により1個若しくは2個の-H又は1個若しくは2個の-CH₃で置換されていてもよいベンゼン;

R_2 が、同一又は異なり、-H又は-C₁であるC(R₂)₂;

所望により1~3個の-C₁で置換されていてもよいエタン;

所望により1~3個の-C₁で置換されていてもよいエタン;

所望により1~4個の-C₁で置換されていてもよいn₁が2~6であるCH₂-(CH₂)_{n₁}-CH₃;

フレオン;

CH₂-CN;

グライム及びそれらの混合物;

よりなる群から選択される請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

ブプロフェン、スペクチノマイシン、エリスロマイシン、フルビプロフェンおよびそれらの塩よりなる群から選択される請求の範囲第3項記載の微細分化固体の製法。

7. 該液体固体溶剤が塩質およびその混合物を溶解できるいずれかの有機溶媒である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

8. 該液体固体溶剤が、

R_2 がC₁-C₆アルキル又は ϕ -CH₃であるR₂-OH;

R_2 及び R_3 が、同一又は異なり、C₁-C₆であり、但し、合計炭素原子数が6以下であり、及びここに、 R_2 及び R_3 が一緒になって結合炭素原子と一緒に5~8個の原子より成る複素環を形成し得るR₂-O-R₃;

R_2 及び R_3 が、同一又は異なり、-H又はC₁-C₆アルキルであり、但し、(1) R_2 及び R_3 は共に-Hにはなり得ず、及び(2)合計炭素原子数が6以下であるR₂-CO-R₃;

R_1 が-H、-CH₃又は-C₁H₃であって、 R_2 及び R_3 が同一又は異なり、-H、-CH₃又は-C₁H₃であり、但し、 R_1 が-CH₃、

9. 該液体固体溶剤が、水、メタノール、エタノール、 α -及びイソ-プロパノール、 α -, sec-及びtert-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ホルムアルデヒド、DMF、N、N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチルエチルケトン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタノール、シクロペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロメタン、二塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタンジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合物よりなる群から選択される請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

10. 該反溶剤が超臨界流体である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

11. 該反溶剤が圧縮液化ガスである請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

12. 該反溶剤が高密度媒質である請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

13. 該反溶剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、亜酸化窒素、フルオロホルム(CHF_3)、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、クロロトリフルオロメタン(CClF_3)、六フッ化硫黄(SF_6)、ブロモトリフルオロメタン(CBrF_3)、クロロジフルオロメタン(CHClF_2)、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物よりなる群から選択される請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

14. 個々の液状担体溶剤におけるその固体についての飽和の約1〜約100重量%の地点まで該固体を液状担体溶剤に溶解させる請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

15. 該液状担体溶剤が反溶剤と完全に混和する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

16. 液状担体溶剤および反溶剤に溶解させた固体の流れを、減圧力容器中で成分流の混合に先立って、これらの成分流を減

21. 該固体が医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマーまたは化粧品である請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

22. 該固体が医薬品である請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

23. 該液状担体溶剤が溶質及びその混合物を溶解できるいずれかの有機又は水性溶媒である請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

24. 該液状担体溶剤が、

R_1 が $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_2$ 、アルキル又は $-\text{CH}_2-$ である $R_1-\text{OH}$;

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 $-\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_2$ であり、但し、合計炭素原子数が6以下であり、及びここに、 R_1 及び R_2 が一緒になって結合性炭素原子と一緒になって5〜8個の原子より成る複素環を形成し得る $R_1-\text{O}-R_2$;

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_2$ 、アルキルであり、但し、(1) R_1 及び R_2 は共に $-\text{H}$ にはなり得ず、(2)合計炭素

フィルターに通すことによって減圧する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

17. 噴射溶剤を反溶剤に連続的に添加し、微細分化固体を連続的に収集する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

18. 噴射溶剤を反溶剤に添加し、微細分化固体をバッチ法で収集する請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

19. 加熱、真空、強制的低圧不活性ガスまたはその組合せの適用によって、微細分化固体の収集を動力させる請求の範囲第1項記載の微細分化固体の製法。

20. (1) 微細分化すべき固体を液状担体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、

(2) 該噴射用溶液を減圧フィルターに通過させ、

(3) 反溶剤を減圧フィルターに通過させ、

(4) 工程(1)の噴射用溶液を、減圧された圧力容器中の、該固体を沈殿又は品出させるのに十分な容量の反溶剤に添加することと特徴とする減圧微細分化固体の製法。

原子数が6以下である $R_1-\text{CO}-R_2$;

R_1 が $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ であって、 R_1 及び R_2 が同一又は異なり、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ である $R_1-\text{CO}-\text{NR}_2$;

R_1 が $-\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_2$ 、アルキルであって R_2 が $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_2$ 、アルキルである $R_1-\text{CO}-\text{O}-R_2$;

所望により1個若しくは2個の $-\text{H}$ 又は1個若しくは2個の $-\text{CH}_3$ で置換されていてもよいベンゼン;

R_1 が、同一又は異なり、 $-\text{H}$ 又は $-\text{C}_1$ である $\text{C}(\text{R}_1)_2$;

所望により1〜3個の $-\text{C}_2$ で置換されていてもよいエタン;

所望により1〜3個の $-\text{C}_2$ で置換されていてもよいエタン;

所望により1〜4個の $-\text{C}_2$ で置換されていてもよい n が2〜6である $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$;

フレイオン;

CH_3-CN ;

グライム及びそれらの混合物;

よりなる群から選択される請求の範囲第20項記載の微細分化固体

の製法。

25. 該反溶剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、亜酸化窒素、フルオロホルム(CHF_3)、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、クロロトリフルオロメタン(CClF_3)、六フッ化硫黄(SF_6)、ブromotriフルオロメタン(CBrF_3)、クロロジフルオロメタン(CHClF_2)、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物よりなる群から選択される請求の範囲第20項記載の微細分化固体の製法。

該固体を含有する液状溶体を液状反溶剤へ添加することは、「増析」効果としばしば言われるよく知られた化学プラントの慣行手法である。カーター・オスマー (Cirk-Othmer) の「エンサイクロピーディア・オブ・ケミカル・テクノロジー (ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY)」、第三版、7、ジョン・ウィリー・アンド・サン (John Wiley & Son) 出版、(1979)、261頁、「結晶化 (Crystallization)」の章参照。

液状反溶剤に溶解させた固体溶体を比較的多量の液状反溶剤に添加することは、制御された微細化 (microprecipitation) として公知であり、種々の固体製品について商業的規模で行われる。

圧縮超臨界ガスを何種類かの固体に対するその溶解性効果に使用することも米国特許第4263253号 (第1欄) で言及されている古い概念であるが、微粉束の製造に関し最近より興味深いものとなった。超臨界流体技術を開発して、パウライティス・エム・イーラ (Paolaitis, M.E. et al) は、「超臨界流体抽出 (Supercritical Fluid Extraction)」、レビムーズ・イン・ケミカル・エンジニア

特表平4-500925(4)

明 細 書

反溶剤への沈澱を介する微細分化固体結晶性粉末

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、微粉砕化若しくは反復した摩砕操作の如き広範な化学的若しくは物理的処理なくしては、或は爆発性の危険な操作において、通常水性媒質に可溶化が困難であるか、又は再細分化が困難である区画上及び技術上の化学品又は媒質の如き微細分化固体粉末の製法に関する。さらに詳しくは、本発明は、そのプロセスが該固体の純粋な超臨界ガスへの溶解度自体によって限定されない下臨界又は超臨界ガスを含めた、微細分化固体の結晶性又はアモルファス状粉末の製法を提供するものである。

2. 関連技術の記載

通常は液状の反溶剤を、沈澱させるべき又は再細分化すべき固体の液状溶体に添加すること、又は沈澱させるべき又は再細分化すべ

リング (Rev. Chem. Eng.), 1 (2), (1983), 179-250頁、超臨界流体核生成を介する固体の粒径の再分布を記載している。クルコニス・ブイ・ジュイ (Krukonia, V.J.) は、「粉砕困難な固体の超臨界流体核生成 (Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Comminate Solids)」、論文番号1401、1984年11月にサンフランシスコでのAIChE年会に提出、その課題について展開している。

米国特許第4582731号には、再細分化すべき固体用の溶剤として超臨界流体を用い、次いで、その溶液を低圧真空雰囲気中に影響させて、減圧化された超臨界ガスを固体から迅速に分離する微細分化固体の製法が記載されている。この後者の仕事は更にペターソン・アール・シイラ (Peterson, E.C. et al) による論文、「急速沈澱…超臨界流体溶液：薄いフィルム及び粉末の形成 (Rapid Precipitation…Supercritical Fluid Solutions: The Formation of Thin Films and Powders)」、ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.), 108, 2100-2103

(1986)に記載されている。超臨界流体抽出を製剤粉末に直接適用することは、ラーソン・ケイ・エイら(Larson, K. A. et al), 「超臨界……産業の発展(Evolution of Supercritical……Industry)」, バイオテック・プログ(Biotech. Prog.), 2(2), (1986年6月), 73~82頁, 及び独立にロス・イーラ(Loth, E. et al), 「特性……超臨界ガス類(Properties……Supercritical Cases)」, インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス(Int. J. Pharm.), 32, 265~267(1986)によって記載されている。

これらの全ての文献及び特許の記載は、それら全てが、微粉砕化または再細分化されるべき固体化合物をまず適当な超臨界流体に溶解しなければならぬことを教示する故に同様である。次いで、溶解された溶質を含有する超臨界流体を急速に膨張(フラッシュ)させて固体から超臨界ガスを分離し、乾燥した微粉砕化粉末を回収する。

又、ベリヒタ・デル・ブンゼンゲゼルシャフト・フィール・フィ

れる。超臨界流体が溶液に溶解するにつれ、固体がそこから沈殿する。該GASプロセスを述べた請求が1988年11月29日、化学エンジニアリング合衆国協会年会で行われている(ガス再結晶: 超臨界流体に不溶性の化合物を再結晶させる新しいプロセス(Co-Recrystallization: A new Process to Recrystallize Compounds Insoluble in Supercritical Fluids); 論文番号48c)。

前記に加え、以下の特許が前記背景技術の使用又は応用を説明するのに興味深いであろう。

米国特許第3981957号は、熱可塑性ポリマーを熔融して溶融体とし、該ポリマー溶融体を溶解と混合し、空気の如き気体流と接触させつつ該ポリマー溶融体/溶剤混合物をノズルから放出することより成る高密度ポリマー粉末の製法を開示している。超臨界溶剤又は超臨界反溶剤の使用についての言及はない。

米国特許第4012461号は、乾燥用ガスの存在にて、ポリマーを微粒化して気化ゾーンに入れる工程を包含するポリマー粉末の製法を開示している。超臨界ガス反溶剤法の使用について

ジカリッシュ・ヘー(Ber. Bunsenges. Phys. Chem.), 88, 900

(1984)には、超臨界ガスでの抽出によって、超臨界レシンのごとき複合体抽出、ゴム状又は他の高粘性天然産物から揮発性成分をストリップし、不溶性物質を回収可能な粉末形態にて後に残すことが開示されている(米国特許第43674178号も参照)。この現象は、超臨界溶剤抽出操作全ての基礎を形成し、ここに、例えば、コーヒー(米国特許第4247570号)又はスパイス(米国特許第4123559号)の抽出における如く未抽出マスが有機性物質であってもよい。もし石炭を超臨界キレレン及びナトラリンの混合物で抽出すると、未溶解部分は有機性チャー及び無機性灰物より成る粒状灰分である(米国特許第4192731号)。

同様ではあるが対立する製法が文献に記載されている。ケミカル・エンジニアリング(Chemical Engineering), 1989年7月, 39頁参照。該製法は「ガス(GAS)」「(gas-anti-solvent)」「(ガス-反溶剤)」プロセスと呼ばれており、有機液状溶剤に溶解させた溶解溶質の予め混合した容量に超臨界流体を添加することによって行わ

の言及はない。

米国特許第4124607号は、ステロールを有機溶剤に溶解し、続いて該有機溶剤を加熱又は減圧によって除去することによる、溶解困難な可溶性ステロール出発物質を発酵増地とする方法を開示している。

米国特許第4263253号は、超臨界条件下で非減価固体をガスに溶解し、次いで、得られた溶液を逆置フィルターを通して減価流体ガス/固体混合物を得ることによる、固体、例えば製剤有効成分の減価方法を開示している。

これらの前記製法は、微粉砕化又は再細分化すべき溶質の溶液を通常の液状溶剤中に添加し、次いで、この溶液を圧縮気化ガス雰囲気又は超臨界ガス雰囲気に付すことを包含し、該ガスは實質的に固体として微粉砕化又は細分化されるべき固体についての反溶剤又は非溶剤である本発明の製法とは異なる。さらに、1989年7月のケミカル・エンジニアリング(Chemical Engineering)に記載されているGASプロセスを除き、超臨界又は液相ガスの使用を含む前記製

法は、超臨界ガス雰囲気中で可溶な固体にその適用が限定される。しかしながら、多くの医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品及び更に細分化される必要がある他の固体材料は、二酸化炭素、亜酸化窒素、エチレン、フルオロホルム等のごとき通常かつ合理的価格の超臨界ガス溶剤に非常に溶けるのではない。

本製法発明は、微細分化しなければならない固体、特に、多量の固体を作成する為の通常の超臨界又は液化ガス状溶剤に十分には溶解しない固体、例えば、医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品の処理の問題に対し解決を与えることを意図する。

発明の要約

(1) 微細分化すべき固体を液状恒体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、次いで

(2) 工程(1)の該噴射用溶液を、固体を沈殿又は品出させるのに十分な容量の反溶剤に添加することを特徴とする微細分化固体の

できるほとんどすべての固体物質を包含する。使用できる固体は、例えば、医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品を包含する。該固体は製剤(処方箋調剤薬及び一般医薬品双方)であるのが好ましい。該製剤はステロイド、ベンゾジアゼピン、ペニシリン、又はセファロsporinであるのが好ましい。好ましいステロイドは

チャートA:

[チャートA中、

(A-1) R_{10} は $\alpha-R_{10-1}$ に $\beta-CH_3$ であり、ここに、 R_{10-1} 及び R_{11} は一緒になって $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ 又は $-CH=CH-CO-CH_2-$;

(A-2) R_{10} 及び R_{11} は一緒になって

$-CH=CH-CO-CH_2-$;

R_{10} は $\alpha-R_{10-1}$ に $\beta-H$ であり、ここに、 R_{10-1} は $-H$ 、 $-F$ 又は $-CH_3$;

R_{11} は $-H$ 又は $-S-CO-CH_3$;

製法を開示する。

又、(1) 微細分化すべき固体を液状恒体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、

(2) 該噴射用溶液を濾過フィルターに通過させ、

(3) 反溶剤を濾過フィルターに通過させ、

(4) 工程(1)の該噴射用溶液を、濾過された圧力容器中の、該固体を沈殿又は品出させるのに十分な容量の反溶剤に添加すること

図面の簡単な説明

第1図は本発明の製法を操作するのに用いることができる典型的な装置の概略平面図およびブロック記号図である。

発明の詳細な記載

本発明は、「圧縮ガスからの微細沈殿」またはより簡単には「ガス微細沈殿」と言う微細分化固体の製法である。

本発明の製法で使用できる微細分化すべき固体は、固体状態にて再細分化される必要がある、及びいくらかの液状恒体溶剤中に溶解

R_{10} は $-H$ 、 $-F$ 、 $-C_6H_5$ 又は $-Br$;

R_{11} は $-O$ 又は $\alpha-H$ に $\beta-OH$;

R_{10} は $\alpha-R_{10-1}$ に $\beta-R_{10-2}$ であり、ここに、 R_{10-1} は $-H$ 、 $-OH$ 又は $-CH_3$ 、及びここに、 R_{10-2} は $-H$ 又は $-CH_3$ 、

但し、 R_{10-1} 又は R_{10-2} のうち一方は $-H$;

R_{11} は $-H$ 、 $-CO-R_{11-1}$ 、ここに、 R_{11-1} は C_1-C_4 アルキル;

R_{11} は $-C_6H_5$ 、 $-OH$ 又は $-O-CO-R_{11-1}$ 、ここに、 R_{11-1} は C_1-C_4 アルキル、但し、 R_{11-1} が $-OH$ 及び R_{11} が $-H$ である場合、2の基はアセトニドを形成し得る]

に記載したものである。

製剤の例はトリアムシロン・アセトニド、トリアムシロン、デキサメタゾン、ラン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メロキシプロゲステロン、酢酸イソフルプレドン、アルブゾラム、トリアゾラム、ペニシリン、グリブライド、アンピシリン、イブ

ロファン、スペクチノマイシン、エリスロマイシン、フルビプロファンおよびそれらの塩を包含する。

商業的化学品の例は、ナイロン、ポリステレン、安息香酸、ベンゼンヘキサクロライド及びパラフィンワックスを包含する。精密化学品の例はクエン酸、クロロベンゼン及びベンゾフェノンを包含する。食品の例はココア及び粉末化ミルクを包含する。火薬の例はプラスチック火薬、トリニトロトルエン(TNT)及び他の軍需品を包含する。農業上化学品の例は除草剤及び殺虫剤を包含する。

微細分化すべき固体は、適当な液状担体溶剤に溶解させる。該液状担体溶剤は微細分化すべき固体を溶解するその能力、反溶剤とのその混和性、毒性、価格及び他の因子に基づいて選択する。該液状担体溶剤に溶解した固体の得られた溶液は噴射溶液と呼ばれる。

該液状担体溶剤は、微細分化すべき固体がかなり溶解可能な通常の液状溶剤(室温条件)である。加えて、該液状溶剤は少なくとも不完全ながら反溶剤との混和性を有するものでなければならない。殆どの有機溶剤は殆どの反溶剤に少なくとも不完全ながら混和する。

異なる溶解特性を有するからである。むしろ、各固体はそれ独自の好ましい液状担体を有するであろう。通常の液状担体溶剤は：

R_1 がC、-C、アルキル又は ϕ -CH₃である式 R_1-OH のアルコール；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、C、-C、であり、但し、合計炭素原子数が6以下C、-C、であり、 R_1 及び R_2 が一線になって結合炭素原子と一線になって5~8個の原子より成る複素環を形成し得る式 R_1-O-R_2 のエーテル；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、-H又はC、-C、であり、但し、(1) R_1 及び R_2 は共に-Hにはなり得ず、(2)合計炭素原子数が6以下である式 R_1-CO-R_2 のケトン；

R_1 が-H、-CH₃又は-C₂H₅であって、 R_2 及び R_3 が同一又は異なり、-H、-CH₃又は-C₂H₅であり、但し、 R_1 が-CH₃又は-C₂H₅である場合、 R_2 又は R_3 の一方のみが-Hであり得る式 $R_1-CO-NR_2R_3$ のアミド；

R_1 がC、-C、アルキルであって R_2 が-H又はC、-C、アルキル

特表平4-500925 (7)

水は反溶剤たる二酸化炭素に僅かに溶解するに過ぎず、エタンにはより溶解性が低く、従って、水は液状担体溶剤として使用できるが、噴射溶液に対する反溶剤の比は、過剰の微細分化固体物質が未溶解で残る水富化相の形成を防止する為に非常に高く維持しなければならない。

一般に、液状担体溶剤は、微細分化すべき固体の高溶解、用いる反溶剤との混和性、低毒性、かなり高い揮発性、装置に対する非腐食性、及び噴射容易の為のかんりの低粘度について選択する。当業者に公知の如く、各個々の固体につき、容易に決定できる別異の好ましい液状担体溶剤があることが理解されよう。微細分化すべきいづれの個々の固体用の好ましい液状担体溶剤も前記基準に適合し、又、微細分化されるべき個々の固体につき、微細分化固体製品において許容される粒径、結晶形態、及び低残存物レベルを与える。適当な液状担体溶剤は溶質及びその混合物を溶解できるいづれの有機溶剤も包含する。

一般に、好ましくない液状担体溶剤がある。何故ならば、各固体

である式 $R_1-CO-O-R_2$ のエステル；

所望により1個若しくは2個の-H又は1個若しくは2個の-CH₃で置換されていてもよいベンゼンの如き芳香族化合物；

R_1 が、同一又は異なり、-H又は-C₂H₅である式 $C(R_1)_n$ のメタン型化合物；

所望により1~3個の-C₂H₅で置換されていてもよいエタン；

所望により1~3個の-C₂H₅で置換されていてもよいエタン；

所望により1~4個の-C₂H₅で置換されていてもよい n 、が2~6

である式 $CH_3-(CH_2)_n-CH_3$ の炭化水素；フロン；

CH_3-CN ；グライム及びそれらの混合物；

を包含する。特別の液状担体溶剤はメタノール、エタノール、 n -

及びイソプロパノール、 n -, sec-及びtert-ブタノール、ベン

タノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、

THF、ジエチルエーテル、ノルボルニド、ブチルエーテル、ホル

ムアルデヒド、DMF、N、N-ジメチルアセトアミド、アセトン、

ノルメチルケトン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、

特表平4-500925 (8)

シクロペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロメタン、二塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタンジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グリム、及びそれらの混合物を包含する。

用いるべき反溶剤はいくつかの因子に基づいて選択し、そのうち最も重要なものの1つは微細分化すべき純粋な固体の反溶剤への溶解度及び液状相溶剤の反溶剤への高溶解度である。選択反溶剤は価格を最小化し、製品収率を最大化し、毒性を最小化するように、及び正しい結晶形態を生成し、結晶性固体から容易に除去され、それが微細分化すべき固体についての最適非溶剤であること他の実質的特徴に基づいて選択する。選択反溶剤はプロセスの間に通過する圧力及び温度の範囲にわたり液体状溶剤と少なくとも不完全ながら、好ましくは完全に混和するものとする。

反溶剤とは純粋な気体の臨界温度と等しいか又はそれを越える温

度でない故に、反溶剤が高密度蒸気相 ($T < T_c$ 且つ $P < P_c$) にあるが、例えば、噴射溶液を低圧蒸気 ($T < T_c$) 又は低圧ガス ($T > T_c$) 中へ噴出させることにより満足される微細分化固体を生じないときは、一般に十分ではないにせよ、該プロセスは固く。

反溶剤は超臨界流体、圧縮液化ガスおよび高密度蒸気を包含する。

使用可能な反溶剤は二酸化炭素、エタン、エチレン、亜酸化窒素、フルオロホルム (CHF_3)、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、クロロトリフルオロメタン (CClF_3)、六フッ化硫黄 (SF_6)、ブromoトリフルオロメタン (CBrF_3)、クロロジフルオロメタン (CHClF_2)、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物を包含する。

好ましい反溶剤は二酸化炭素、エタン、エチレン及び CClF_3 であり、より好ましいのは二酸化炭素である。

微細分化すべき固体を液状相溶剤に溶解して噴射溶液を形成せしめ、これは通常、噴射溶液が維持されるべき温度において、液状相溶剤へ僅かに飽和未満の濃度の固体よりなる。この温度は、適

度、純粋な気体の臨界圧力と等しいか又はそれを越える圧力で存在する気体をいう。従って、反溶剤なる語は超臨界流体、圧縮液化ガスおよび高密度蒸気 (dense vapor) を含む。微細分化させるべき固体につき小さな平衡溶解度を示す反溶剤を選択する故に、該反溶剤は該プロセスにおいては非溶剤である。いずれの固体化合物の反溶剤への溶解度も超臨界流体の温度及び圧力 ($T \geq T_c$ かつ $P \geq P_c$) 双方の関数であるので、微細分化固体の最適収率は、反溶剤の温度又は圧力いずれかを調節することによって達成される。低い流体温度は低い飽和溶解度に好都合であることは公知である。かくして、反溶剤の温度が該反溶剤の臨界温度未満であるが、圧力が選択した作業温度における気体の対応する飽和圧を越えれば、該プロセスは良好な結果を伴って実行し得る。これらの条件下、超臨界流体は圧縮液化ガスと呼ばれ、時々、近臨界 (near-critical) 流体という (約 $0.8 T_c < T < T_c$ 且つ $P > P^{**}$)。熱力学的には、この臨界は液体状態である。さらに、反溶剤がインプリングメント (infragrant) 噴射溶液流に急速には拡散せず、従って液状相溶剤を急速に可

常、作風の便宜の理由で、室温 ($20 \sim 25^\circ$) が選択されるが、所望ならば、噴射溶液は室温を越えるか又はそれ未満に凝固又は維持できる。室温以外を使用する理由は、より高い又は低い温度において固体に液状相溶剤への高い溶解度を付与し、かくして、微細分化固体製品形成の速度を改善すること、或は、噴射溶液温度が最終的に生産される微細分化固体の粒径、結晶形態又は晶癖、保存特性、又は他の物理特性に影響することを含む。液状相溶剤は固体 (ここでは溶質) で飽和し得るが、一般には、僅かに飽和未満の噴射溶液を噴射するのが好ましい。と言うのは、この条件は多孔性フィルター、チェックバルブ、及びそれを通して噴射溶液が反溶剤に噴射される前に流動するその他のプロセス装置の詰まりを最小化するためである。

次いで、プロセス条件下で超臨界流体、液化圧縮ガス又は高密度蒸気である比較的大容量の反溶剤に噴射溶液を添加する。操作の常法において、圧縮された反溶剤を含有する液体されたオートクレーブに噴射溶液をポンプで送入する。噴射溶液 (溶解された固体を含

有する液状担体溶剤)が反溶剤に接触すると、二方向拡散の通常のプロセスによって、該噴射溶液に反溶剤が急速に透過する。該固体の溶解度は、液状担体溶剤におけるよりも反溶剤においてかなり低いので、溶解された固体は、接触がなされた後まもなく、反溶剤/液状担体溶剤混合物から沈降する。該接触、混合、及び拡散は短い時間スケールで起こるので、該固体は小さく、微細な粒子として該混合物から沈降する。該接触が(液状担体溶剤/溶解された溶質溶液の規定容量に反溶剤をゆっくりと添加することによって達成されるであろうと)、ゆっくりと行われると、速度論的に制御された結晶成長に利用できる良好な増解時間の増大のため、粒径のより大きな結晶固体が形成されることが期待されるであろう。緩慢な結晶化は一般に急速な結晶よりも大きな結晶を生成する。

所望量の噴射溶剤を反溶剤に添加した後、沈降した微細分化固体(生成物)を加圧反溶剤ラフィネートから分離しなければならない。このラフィネートは、典型的には、2〜10重量%の液状担体溶剤を含む溶剤と反溶剤の均質混合物である。かくして、該ラフィネ

ートがなお微細分化固体生成物と接触している間の加工で通過する全ての操作温度及び圧力で、液状担体溶剤は反溶剤と混和すべきことが重要である。液状担体溶剤富化第二相をラフィネート中に形成させるまでに温度、圧力、又は組成が達すると、微細分化固体生成物はこの相に選択的に再溶解し、微細分化固体状態で回収可能とはならないだろう。二相のガス又は液体の形成(第三相は固相)は、微細分化固体が両相に僅かに溶解するに過ぎないならば、該混合物において許容される。

微細分化固体生成物の収量は該固体を該通過操作で分級することによって便宜に行われる。未だ十分な操作圧下にある間に、沈降チャンバーの底部に位置する微多孔性バスケットフィルターに反溶剤/液状担体溶剤/微細分化固体沈降の混合物を通過させる。微細分化固体生成物は、沈降チャンバーの底部から清澄な濾液として出液される前に、収集固体のベッド及びフィルターを通して容易に反溶剤ラフィネートが通過する間にバスケットフィルターによって保持される。反溶剤の低粘度および低表面張力は、元来高い粘度及び

表面張力効果を有する通常の液体溶剤の透過速度とは反対に、小粒子の充填床を通しての急速透過に特に従順である。この透過の点において、超臨界流体微細沈降は、特に水を常法の如く通常の反溶剤として用いる場合の通常の液体微細沈降では通常観察されない急速透過速度の利点を提供する。

本発明の製法は連続加工態様で実施するのが好ましい。この場合において、反溶剤及び噴射溶液を沈降チャンバーに強制的に入れ、通過されたラフィネートは、チャンバー圧力が實質的に恒時的に一定であるように調節された速度で、バスケット通過具の下流側からチャンバーを出る。液状担体溶剤に溶解した十分な固体溶質が、通過バスケットに生成物固体が満ちたことが知れるように添加されると、純粋な反溶剤が操作圧にて沈降チャンバーに継続的に流入し及びそこから流出して、混和可能な担体溶剤を含む反溶剤で沈降チャンバーをフラッシュする間、噴射溶液の流入流動を一時的に停止する。該停留容量の純粋な反溶剤を強制的にチャンバーに通した後、反溶剤の下流方向への排出が継続する間、反溶剤流入口を閉じ

る。この操作により、チャンバーを開き、微細分化固体生成物を含む通過バスケット取り出し得るように、チャンバー圧が環境圧まで低下される。徹底的に乾燥した自由流動微細分化固体生成物が得られる。沈降チャンバーを開ける前に該チャンバーに真空を適用することは、残存する反溶剤、及び/又は残存する液状担体溶剤を微細分化固体生成物から完全に除去(脱ガス)するのを容易とし得る。又、開ける前に低圧の窒素又は他の不活性ガスを圧縮したチャンバーを通して流動させることも生成物固体に吸着され得る反溶剤の完全な除去を容易とする。

は制限される。更に、パッチ式微細沈殿を行う為に噴射装置を備えて強制的に沈殿チャンバーに入れるにつれ、チャンバー内の圧力は断続的に増大し、装置に対する最大許容圧力操作限界を超えないようにパッチ操作の停止を要するであろう。

圧抜き及び微細分化生成物固体の収集の他の合理的な方法がパッチ式又は連続式プロセス操作いずれでも考えられるが、本来のプロセス効果は、良好な液状担体溶剤に溶解した固体と反溶剤との接触が有用且つ有利な特性を有する早期可能な微細分化生成物を生じさせることにあるので、それ自体が本発明の範囲を限定するものではない。1の係る別法収集法は混合及び沈殿チャンバー内の通過バスケット中に固体生成物を収集するものではなく、微細沈殿生成物/反溶剤スラリーを出口チャネルに通すものであり、該チャネルは2の別々の通過/収集装置に分岐し、適当にバルブを配置して、1の収集バスケット装置を降圧し空にできる一方、他は連続的に沈殿される生成物固体を収集する如きものである。この方法では、収集した生成物を他に移すために、混合チャンバーにて、混合

及び沈殿操作を断続的に停止する必要はなく、真に連続的な反溶剤微細沈殿プロセスを実行し得る。

使用可能な条件は、個々の液状担体溶剤における固体についての飽和の約1〜約100%の程度まで当該固体が当該液状担体溶剤に溶解するというものであり、好ましいのは約50〜約95%、より好ましいのは約70〜約95%である。

望むならば、任意に、オートクレーブ(1)に至るラインで(0.2ミクロン平均ポアサイズフィルターのごとき)微細フィルター装置を使用することによって、該プロセスを滅菌条件下で操作して微細分化滅菌結晶性又は粉末化生成物を連続的に得ることができる。例えば、溶解した溶質/担体溶剤溶液は、各成分溶液及びガス流を減圧力容器(1)中で混合するに先立ち、その溶液を溶液供給タンク(3)から微細フィルター(14)を通し、ガス貯蔵タンク(7)からの圧縮液化ガスまたは超臨界ガスを減圧フィルター(15)に通すことによって滅菌減圧することができる。

定義および約束

る。

溶剤中への固体の溶解度を用いる場合、溶剤に対する固体の比は重量/容量 (wt/v) である。

用語	P, T, 条件	正確な熱力学的状態
超臨界流体	$T \geq T_c$ 且つ $P \geq P_c$	流体
圧縮液化ガス	$T < T_c$ 且つ $P > P^{**}$	液体
高密度蒸気	$T < T_c$ 且つ $P < P^{**}$	気体(蒸気)

実施例

当業者ならば、更に技巧を凝らすことなく、これまでの記載を用いて本発明を最大限に実施することができる。以下の詳細な実施例は種々の化合物の調製方法及び/又は本発明の種々の製法の実行方法も記載するものであり、単に例示的なものであって、これまでの開示を限定するものではない。当業者ならば反応体並びに反応の条件及び技術双方の手法から適当な技法を直ちに認識するであろう。

実施例1 パッチ式結晶化

以下の定義及び説明は明細書及び請求の範囲を含めた本出願書類全体を通じて用いる用語についてのものである。

定義

全ての温度は摂氏度単位である。

THFとはテトラヒドロフランをいう。

DMPとはジメチルホルムアミドをいう。

CO₂とは二酸化炭素をいう。

ラフィネートとは、反溶剤に溶解した液状担体溶剤を含有して形成された溶液又は混合物で、溶解した固体(溶質)を殆ど又は全く含まないものをいう。

医薬とは処方箋調剤及び一般医薬品双方をいい、共に含める。

医薬上許容されるとは、薬理学的/毒物学的見地から患者に許容され得る、及び組成、処方、安定性、患者許容性及び生体内利用率に関する物理的/化学的見地から製薬化学者に許容され得る特性及び/又は物質をいう。

溶剤対を用いる場合、用いる溶剤の比は容量/容量 (v/v) であ

特表平4-500925 (11)

トリアムシノロン・アセトニド6.5gのTHF 140ml中溶液を調製する。

独立に、第1図を参照し、ダイヤフラムコンプレッサーによって2リットルのオートクレーブ(1)に24"の二酸化炭素を満たし、オートクレーブ中の液体を100バールまで圧縮する。次いで、操作エレメント(2)を作動開始する(電源は図示せず)。50ml容器(3)にTHF/トリアムシノロン・アセトニド溶液を満たす。時刻0にて、高圧計量ポンプを作動開始し、これにより該THF/ステロイド溶液を操作した二酸化炭素に7ml/分の流速で供給し始める。5・1/2分後、THF/ステロイド溶液39mlを供給し、計量ポンプをしばらく作動停止する。追加容器により多量のTHF/ステロイド溶液を再度満たし、計量ポンプを再度作動開始させる。12・1/2分後、該追加容器を再度ほとんど空となり、そこで計量ポンプを作動停止する。トリアムシノロン・アセトニド合計4.0gをオートクレーブに送る。含まれる二酸化炭素/THF高圧液体混合物をオートクレーブの底部バルブ(5)を通してゆっくりと排出す

飽和下噴射溶液は、トリアムシノロン・アセトニド8.0gを20~25°でTHF 250mlに溶解することによって調製される。次いで、2200RPMで操作しながら、濾過バスケット付きの所定位置に収めたオートクレーブ(1)をコンプレッサー(11)によってCO₂で110バールまで加圧し、49°まで加熱する。追加の容器(3)にトリアムシノロン・アセトニド/THF噴射溶液250mlを満たす。次いで、オートクレーブの底部バルブ(5)を開き、逆圧レギュレーター(12)によってオートクレーブの圧力を110~111バールにて一定に維持しながら、CO₂を入れ、底部から排出する。

約30ml/分の定常速度で純粋な二酸化炭素を流動させつつ、高圧計量ポンプ(4)を作動開始し、20~25°のTHF/トリアムシノロン・アセトニド噴射溶液を6.8ml/分の一定速度でオートクレーブ(1)に導入する。約230mlの噴射溶液を連続的に流動する二酸化炭素0.90kgに添加するまで噴射を継続する。次いで、噴射溶液の添加を停止するが、約0.2kgの49°、110バールの

ることによって、該オートクレーブ(1)中の圧力をゆっくりと解放する(フラッシュしたガスは大気へ排出した)。次いで、該オートクレーブに液状二酸化炭素を再充填し、容器を60バールまで加圧し、10分間操作し、次いで、圧力を底部バルブ(5)から解放することによって洗浄を結晶に適用する。次いで、操作エレメント(2)を作動停止する。再度、二酸化炭素を底部バルブ(5)を通して排出する。次いで、オートクレーブの頂部(8)を外し、フィルターバスケット(9)を取り出す。約1グラムの微細な白色粉末はフィルターバスケットの側面に固着し、底部10ミクロンフィルタープレート(10)の殆どを厚層にて覆う。

検査した光学顕微鏡で該粉末を調べると、個々の粒子の殆どは10ミクロン未満で、少しが20~30ミクロン程度の大きさである。

実施例2 連続的噴射装置

これは好ましい操作態様である。かなり大量の生成物がロット当たりで得られる。

純粋な二酸化炭素をオートクレーブチャンバー及び収集した固体生成物を通して流動させ、残存THFのチャンバーをバージする。

次いで、二酸化炭素流入口を閉じるが、圧力が雰囲気圧まで低下するまで、二酸化炭素排出をオートクレーブの底部から続ける。オートクレーブを開け、バスケットフィルター集合体を取り出す。収集チャンバーはトリアムシノロン・アセトニドを微細白色乾燥粉末7.05gとして含有し、これは88重量%の回収に対応する。微細化させた生成物の平均粒径は、検査した光学顕微鏡によると約5~10ミクロンである。

チャートA

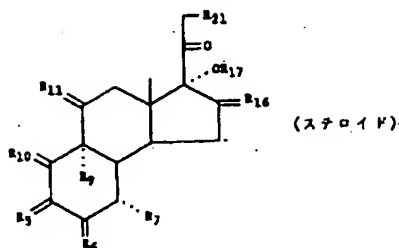
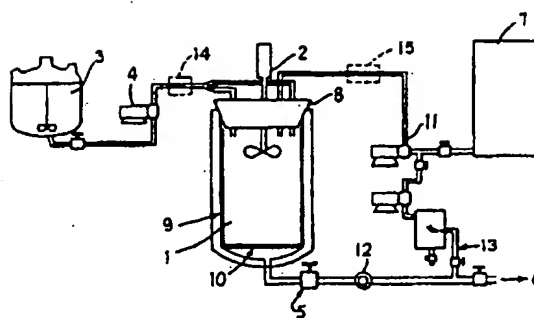


FIG. 1



修正書の開文提出書

(特許法第184条の8)

平成3年3月26日

特許庁長官 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US89/03783

2. 発明の名称

反溶剤への沈殿を介する微細分化固体結晶性粉末

3. 特許出願人

名称 リ・アップジョン・カンパニー

4. 代理人

住所 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号

ツイン21 MIDタワー内

氏名 弁護士(6214) 青 山 保

5. 修正書の提出年月日

1990年11月6日

6. 添付書類の目録

(1)修正書の開文



1 通

請求の範囲

1. (1) 微細分化すべき固体を液状担体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、次いで

(2) 該噴射用溶液を、固体を沈殿又は晶出させるのに十分な容量の反溶剤に添加することにより、

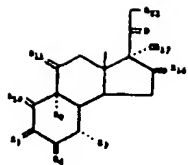
ここに、該反溶剤が超臨界流体、圧縮液化ガス又は高密度蒸気であることを特徴とする微細分化固体の製法

2. 該固体が医薬上、農業上の化学品、商業的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、塗料、ポリマー又は化粧品である請求の範囲第1項記載の製法。

3. 該固体が医薬品である請求の範囲第1項記載の製法。

4. 該医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ペニシリン、又はセファロスポリンである請求の範囲第3項記載の製法。

5. 該医薬品が式：



[式中、

R_{10} は $\alpha-R_{11}$ 、 $\beta-CH_3$ であって、 R_{11} 及び R_{12} は一緒に
なつて $-CH_2-CH_2-CO-CH=$ 又は
 $-CH=CH-CO-CH=$ であるか、或は R_{11} 及び R_{12} は一緒に
なつて $-CH=CH-COH-CH=$ であるかのいずれかであり；

R_1 はH、 $\alpha-F$ 、 $\beta-H$ 又は $\alpha-CH_3$ 、 $\beta-H$ ；

R_2 はH又は $-S-CO-CH_3$ ；

R_3 はH、F、Cl又はBr；

R_{11} は $-O$ 又は $\alpha-H$ 、 $\beta-OH$ ；

R_{12} はH、 $\alpha-OH$ 、 $\beta-H$ 、 $\alpha-CH_3$ 、 $\beta-H$ 又は
 $\alpha-H$ 、 $\beta-CH_3$ ；

8. 該液状担体溶剤が、

C_1-C_6 アルカノール；

ベンジルアルコール；

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 C_1-C_6 であり、但し、合計
炭素原子数が6以下である R_1-O-R_2 又は R_1-CO-R_2 ；

5～8個の環原子よりなる環状エーテル；

C_1-C_6 アルカナール；

R_1 、 R_2 及び R_3 が、同一又は異なり、H、 CH_3 又は C_2H_5 であ
り、但し R_1 が CH_3 又は C_2H_5 である場合、 R_2 及び R_3 は共にH
でない $R_1-CO-NR_2R_3$ ；

R_1 が C_1-C_6 アルキルであつて R_2 がH又は C_1-C_6 アルキルで
ある $R_1-CO-O-R_2$ ；

ベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トルエン又はキ
シレン；

所望により1～4個のClで置換されていてもよいメタン；

所望により1～3個のClで置換されていてもよいエタン；

特表平4-500925 (13)

R_{13} はH又は $-CO-(C_1-C_6アルキル)$ ；及び

R_{14} はCl、 $-OH$ 又は $-O-CO-(C_1-C_6アルキル)$ を意
味する]

で示されるステロイド又は R_{10} が $\alpha-OH$ 、 $\beta-H$ であつて R_{11}
がHである場合はそのアセトニドである請求の範囲第3項記載の製
法。

6. 該医薬品がトリアムシノロン・アセトニド、トリアムシノロ
ン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチ
ルプレドニソロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢
酸メドロキシプロゲステロン、酢酸イソフルプレドン、アルブラゾ
ラム、トリアゾラム、ペニシリン、グリブリド、アンピシリン、イ
ブプロフェン、スペクトノマイシン、エリスロマイシン、フルビ
プロフェンおよびそれらの塩から選択される請求の範囲第3項記載
の製法。

7. 該液状担体溶剤が溶質を溶解できる有機溶剤である前記請求
の範囲いずれか1項記載の製法。

所望により1～3個のClで置換されていてもよいエタン；

所望により1～4個のClで置換されていてもよい C_1-C_6 n-
アルカン；

フロン；

CH_3CN ；

グライム；及びそれらの混合物；

から選択される前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

9. 該液状担体溶剤が、水、 C_1-C_6 アルカノール、ベンジルア
ルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエー
テル、ホルムアルデヒド、DMF、N,N-ジメチルアセトアルデヒド、ア
セトン、メチルエチルケトン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オ
クタン、シクロペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジ
ン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロメタン、二
塩化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリ
クロロトリフルオロエタン、ジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エ
チル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合

待表平4-500925 (14)

後から選択される前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

10. 該反溶剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、亜酸化窒素、CHF₃、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、CCl₄、SP₁、CBiF₃、CHCl₃、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物から選択される前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

11. 該固体を1〜100重量%飽和のレベルまで該液状担体溶剤に溶解させる前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

12. 該液状担体溶剤及び該反溶剤が完全に混和する前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

13. 各々を減圧フィルターに通すことによって該溶剤および該反溶剤を減圧し、次いで、減圧した圧力容器中で該減圧した溶剤及び減圧した反溶剤を混合することによる前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

14. 該噴射溶剤を該反溶剤に連続的に添加し、微細分化固体を連続的に収集する前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

15. 該噴射溶剤を該反溶剤に添加し、微細分化固体をバッチ法

で収集する請求の範囲第1項〜第13項いずれか1項記載の製法。

16. 該微細分化固体を収集し、加熱、真空、強制的低圧不活性ガス又はその組合せの適用によって該収量を動力させる前記請求の範囲いずれか1項記載の製法。

国際調査報告

International Search Report on PCT/US 89/03783

A CLAIMED INVENTION OF SUBSTANCE OR METHOD OR PROCESS OR APPARATUS OR DEVICE OR COMPOSITION OF MATTER OR OTHER SUBJECT MATTER

IPC Class. A 61 K 9/14

A 61 K, C 07 J, B 01 D

Chemical Abstracts, vol. 78, no. 18, 7 May 1979, (Columbus, Ohio, US), see page 256, abstract 115234g, & JP, A, 7305918 (NIPPON TOYAKU CHEMICALS CO., LTD) 23 January 1979

Chem. Pharm. Bull., vol. 28, no. 3, March 1980, Y. Kato et al.: "Microcrystallization method for amorphous and the physicochemical properties of the products", pages 948-972 see the whole article

US, A, 2624924 (STWTEK) 15 December 1977 see pages 21, 26, examples IX, X

FR, A, 2400988 (CHES) 1 July 1980 see the whole document

1-3, 7, 14, 15, 16

1-3, 7-9, 14, 15, 16

1-9, 14, 15, 16, 19

1-3, 7-9, 14, 15, 16, 19

11th May 1990

82 030

W. W. MEYER

International Search Report on PCT/US 89/03783

11. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT IDENTIFIED FROM THE SECOND SHEET

Category	Number of documents, with indication, where appropriate, of the relevant abstract	Reference to the document
X	US, A, 899647 (OLAND LAB. LTD) 27 June 1992 see the whole document	1-3, 7-9, 14-16, 18
X	US, A, 4644126 (COOK et al.) 23 August 1977 see columns 7, 8, examples 7, 8	1-11, 13-15, 18
A	Chemical Abstracts, vol. 108, no. 24, 17 June 1980, (Columbus, Ohio, US), D.V. Watson et al.: "Formation of fine particles in supercritical fluid microfluid systems", see page 423, abstract 210924d, & Mater. Lett. 1987, 6(1-2), 31-3	10-25

From PCT/US 89/03783 (January 1990)

国 際 特 許 公 報

US 8303781
SA 30967

This report lists the patent family members relating to the patent document cited in the international classification search report.
The numbers are in accordance with the European Patent Office (EPO) file as of 10/04/98.
The European Patent Office is to be held liable for data pertaining to the patent document and not to the content of the information.

Patent Number and its search report	Publication date	Patent family members	Publication date
DE-A- 2574924	19-12-77	None	
FR-A- 2560986	01-07-88	EP-A- 0275796 FR-A- 2534397 JP-A- 63240936	27-07-88 26-01-90 06-10-88
GB-A- 899667		None	
US-A- 4044126	23-08-77	GB-A- 1429184 AT-A, B 352973 AT-B- 348113 AU-B- 471877 AU-A- 5486273 DE-A- 786458 CA-A- 994751 DE-A, C 2370111 FR-A, B 2182981 JP-A, B, C 49019014 LU-A- 67462 NL-A- 7305438 SE-B- 399642 US-A- 4164923 US-A- 4418209	24-03-76 25-10-76 26-01-79 29-04-76 24-10-74 19-10-73 19-08-79 31-10-73 14-12-73 20-02-74 09-07-73 23-10-73 27-02-78 21-12-81 08-11-81

For more details about the patent family members, see the Official Journal of the European Patent Office, No. 15/83

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第2部門第1区分

【発行日】平成9年(1997)4月8日

【公表番号】特表平4-500925

【公表日】平成4年(1992)2月20日

【年通号数】

【出願番号】特願平1-509713

【国際特許分類第6版】

B01J 19/00

A61K 9/14

31/43

31/545

31/55

31/56

【F1】

B01J 19/00 N 9630-4D

A61K 31/43 9454-4C

31/545 9454-4C

31/55 9454-4C

31/56 9454-4C

9/14 C 7329-4C

手続補正書

平成 8 年 9 月 5 日

特許庁長官様

1. 事件の表示

特成リ：特願第509713号



2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ジ・フリップジョン・カンパニー

3. 代理人

住所 〒540
大田区大田市中区南橋1丁目3番7号 INPビル
青山特許事務所
電話 (06) 949-1261
FAX (06) 949-0381

氏名 弁護士 (0214) 青山 謙



4. 補正命令の日付

日付 (出願審査請求と同時に)

5. 補正により増加する図表項の数 10

6. 補正の方法

請求の追加

7. 補正の内容

別紙の通り

(別紙)

補正した請求の範囲

1. (1) 微細化すべき固体を液状担体溶剤に溶解して噴射用溶液を形成せしめ、次いで

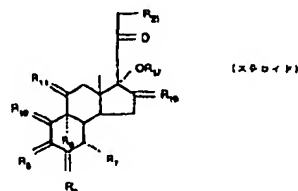
(2) 工程 (1) の噴射用溶液を、固体を沈澱又は晶出させるのに十分な容量の反応剤に添加することにより、

ここに、反応剤が、二酸化炭素、エタン、エチレン、重酸化炭素、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{F}_2$ 、ジメチルエーテル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、 CCl_2F_2 、 SF_6 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{F}_4$ 、 CHCl_2F 、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物からなる群から選択され、微細化固体が、医薬上、農薬上の化学品、洗剤化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、ポリマー又は化粧品であるものと実質的に同じ純度であることを特徴とする蒸留上、精製上の化学品、医薬的化学品、精密化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、ポリマー又は化粧品から選択される30ミクロン以下の微細化固体の製造。

2. 固体が医薬品である請求の範囲第1項記載の製造。

3. 医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ペニシリン、又はマフロスロリンである請求の範囲第2項記載の製造。

4. 医薬品が式：



【式中、

R_{10} は α - R_{11} : β - CH_3 であって、 R_{11} 及び R_{12} は一緒になって $-CH_2-$
 $-CH_2-CO-CH=$ 又は
 $-CH=CH-CO-CH=$ であるか、或は R_{11} 及び R_{12} は一緒になって $=CH-$
 $-CH=COH-CH=$ であるかのいずれかであり、 R_{11} はH、 α -F: β -
 $-H$ 又は α - CH_3 : β -H;
 R_{12} はH又は $-S-CO-CH_3$;
 R_{13} はH、F、Cl又はBr;
 R_{14} は $=O$ 又は α -H: β -OH;
 R_{15} はH: H、 α -OH: β -H、 α - CH_3 : β -H又は
 α -H: β - CH_3 ;

R_{16} はH又は $-CO-(C_1-C_6アルキル)$; 及び

R_{17} は CH_3 、 $-OH$ 又は $-O-CO-(C_1-C_6アルキル)$ 、

但し、 R_{14} が α -OH: β -Hであって R_{15} がHである場合は、この2つの基、
 アセトニドを形成してもよい。]

で示されるステロイドである請求の範囲第3項記載の製法。

5. 医薬品がトリアムシロン・アセトニド、トリアムシロン、デキサメ
 ソン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルプレドニゾン、ヒドロコ
 ルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸イソフ
 ルプレドン、アルプラゾラム、トリアゾラム、ベニシリン、グリブド、アンビ
 シリン、イブプロフェン、スベクタミン、エリスロマイシン、フルビド
 ロフェンおよびそれらの塩から選択される請求の範囲第2項記載の製法。

6. 液体低圧剤が溶媒を溶解する有価溶媒である請求の範囲第1項記載の
 製法。

7. 液体低圧剤が、

$C_1-C_6アルカノール$;

ベンジルアルコール;

R_1 及び R_2 が、同一又は異なり、 $C_1-C_6アルキル$ であり、但し、合計炭素原

子数が6以下であり、 R_1 、 R_2 及び R_3 が一緒になって、それらが結合する酸素原
 子と共に5〜8員の環を形成してもよい R_1-O-R_2 ;

R_4 及び R_5 が、同一又は異なり、H又は $C_1-C_6アルキル$ であり、但し、 R_4
 及び R_5 と共にHとなることができ、又、合計炭素原子数が6以下である R_4-C
 $O-R_5$;

R_6 が、H、 CH_3 又は C_1H_5 であり、 R_7 及び R_8 が、同一又は異なり、H、 C
 H_3 又は C_2H_5 であり、但し、 R_6 が CH_3 又は C_2H_5 である場合、 R_7 及び R_8 の
 1つだけがHであることができる $R_6-CO-NR_7R_8$;

R_9 が $C_1-C_6アルキル$ であって R_9 がH又は $C_1-C_6アルキル$ である R_9-C
 $O-O-R_{10}$;

所望により1または2個のCがまたは1または2個の CH_3 で置換されていても
 よいベンゼン;

R_{11} が、同一又は異なりHまたはCである $(R_{11})_4$;

所望により1〜3個のCで置換されていてもよいエタン;

所望により1〜3個のCで置換されていてもよいエタン;

n が、所望により1〜4個のCで置換されていてもよい $CH_2-(CH_2)_n$

$-CH_3$;

フレン;

CH_3CN ;

グライム; 及びそれらの混合物;

から選択される請求の範囲第6項記載の製法。

8. 液体低圧剤が、メタノール、エタノール、 n -及びイソプロパノール、 n -
 oct -及び $tert$ -ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、
 ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル- $tert$ -ブチルエーテ
 ル、ホルムアミド、DMF、 N,N -ジメチルアセトアミド、アセトン、メチル
 ニタルトン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロペンタン、ベ
 ンゼン、トルエン、キシレン、トリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化
 炭素、クロロメタン、二酸化エチレン、酸化ブチル、トリクロロエチレン、1,

1,2-トリクロロトリフルオロエタン、ジオキサン、クロロベンゼン、酢酸エ
 タル、酢酸ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合物から選択さ
 れる請求の範囲第7項記載の製法。

9. 該製剤を1〜100重量割合のソルベントで該液体低圧剤に溶解させる
 請求の範囲第1項記載の製法。

10. 液体低圧剤が低圧剤と完全に互知する請求の範囲第1項記載の製法。

11. 液体低圧剤を低圧剤に選択的に添加し、微細分化固体を選択的に収束する
 請求の範囲第1項記載の製法。

12. 液体低圧剤を低圧剤に添加し、微細分化固体をバッチ法で収束する請求の
 範囲第1項記載の製法。

13. 微細分化固体の収束を、熱、真空、強制的低圧不活性ガス又はその組合
 せの適用によって補助する請求の範囲第1項記載の製法。

14. (1) 微細分化すべき固体を該液体低圧剤に溶解して微細分化固体を形成
 せしめ、

(2) 微細分化固体を該液体低圧剤に溶解し、

(3) 二酸化炭素、エタン、エチレン、窒素、酸素、 CHF_3 、ジメチルエーテ
 ル、プロパン、ブタン、イソブタン、プロピレン、 CCl_4 、 SF_6 、 CF_3CF_3 、
 CH_2Cl_2 、ヘキサフルオロエタン、四フッ化炭素及びそれらの混合物から選
 ぶるから選択される低圧剤を該液体低圧剤に溶解し、

(4) 二重(2)の微細分化固体を、固体を該液体低圧剤に溶解させるのに十分な量
 の、二重(3)の低圧剤に添加することにより、

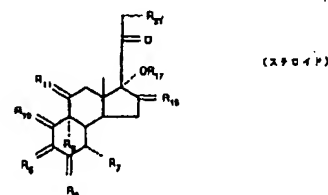
ここに、微細分化固体が、医薬上の化学品、医薬的化学品、精密化学
 品、写真化学品、染料、火薬、ポリマー又は化粧品原料であるものと医薬上に
 互知であることとを特徴とする医薬上、産業上の化学品、精密化学品、精密
 化学品、食品、写真化学品、染料、火薬、ポリマー又は化粧品原料から選択される3
 0ミクロン以下の微細分化固体の製法。

15. 該液体低圧剤である請求の範囲第14項記載の製法。

16. 医薬品がステロイド、ベンゾジアゼピン、ベニシリン、又はセファロ

リンである請求の範囲第15項記載の製法。

17. 医薬品が式:



【式中、

R_{10} は α - R_{11} : β - CH_3 であって、 R_{11} 及び R_{12} は一緒になって $-CH_2-$
 $-CH_2-CO-CH=$ 又は
 $-CH=CH-CO-CH=$ であるか、或は R_{11} 及び R_{12} は一緒になって $=CH-$
 $-CH=COH-CH=$ であるかのいずれかであり、 R_{11} はH、 α -F: β -
 $-H$ 又は α - CH_3 : β -H;
 R_{12} はH又は $-S-CO-CH_3$;
 R_{13} はH、F、Cl又はBr;
 R_{14} は $=O$ 又は α -H: β -OH;
 R_{15} はH: H、 α -OH: β -H、 α - CH_3 : β -H又は
 α -H: β - CH_3 ;

R_{16} はH又は $-CO-(C_1-C_6アルキル)$; 及び

R_{17} は CH_3 、 $-OH$ 又は $-O-CO-(C_1-C_6アルキル)$ 、

但し、 R_{14} が α -OH: β -Hであって R_{15} がHである場合は、この2つの基、
 アセトニドを形成してもよい。]

で示されるステロイドである請求の範囲第16項記載の製法。

18. 医薬品がトリアムシロン・アセトニド、トリアムシロン、デキサメ
 ソン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸メチルプレドニゾン、ヒドロ

コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸イソフルプレドン、アルブアラソラム、トリアソラム、ベニシリン、グリブリド、アンピシリン、イブプロフェン、スベクチノマイシン、エリスロマイシン、フルビプロフェンおよびそれらの塩から選択される請求の範囲第16項記載の製法。

19. 凝状固体溶剤が母質を溶解できる有機溶剤である請求の範囲第14項記載の製法。

20. 凝状固体溶剤が、

C₁-C₈アルカノール；

ベンジルアルコール；

R₁及びR₂が、同一又は異なり、C₁-C₈アルキルであり、但し、合計炭素原子数が6以下であり、又、R₁及びR₂が一緒になって、それらが結合する酸素原子と共に5〜8員の複素環を形成してもよいR₁-O-R₂；

R₁及びR₂が、同一又は異なり、H又はC₁-C₈アルキルであり、但し、R₁及びR₂は共にHとなることができ、又、合計炭素原子数が6以下であるR₁-C-O-R₂；

R₁が、H、CH₃又はC₂H₅であり、R₂及びR₃が、同一又は異なり、H、C₁H₃又はC₂H₅であり、但し、R₁がCH₃又はC₂H₅である場合、R₂及びR₃の1つだけがHであることができるR₁-CO-NR₂R₃；

R₁がC₁-C₈アルキルであってR₂がH又はC₁-C₈アルキルであるR₁-CO-O-R₂；

所望により1または2個のC₁または1または2個のCH₃で置換されていてもよいベンゼン；

R₁が、同一又は異なってHまたはC₁である(R₂)₂；

所望により1〜3個のC₁で置換されていてもよいエタン；

所望により1〜3個のC₁で置換されていてもよいエタン；

n₁が、所望により1〜4個のC₁で置換されていてもよいCH₃-(CH₂)_n；

1-CH₃；

フエノン；

CH₃CN；

グライム；及びそれらの混合物；

から選択される請求の範囲第19項記載の製法。

21. 凝状固体溶剤が、メタノール、エタノール、n-及びイソプロパノール、n-、sec-及びtert-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、ベンジルアルコール、THF、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ホルムアミド、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチルニチルケトン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロペンタン、ペンゼン、トルエン、キシレン、トリジン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロメタン、二酸化エチレン、塩化ブチル、トリクロロエチレン、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン、ジメチル、クロロベンゼン、酢酸エタール、酢酸ブチル、アセトニトリル、グライム、及びそれらの混合物から選択される請求の範囲第20項記載の製法。

22. 該固体を1〜100重量%飽和のレベルまで該凝状固体溶剤に溶解させる請求の範囲第14項記載の製法。

23. 凝状固体溶剤が反溶剤と完全に混和する請求の範囲第14項記載の製法。

24. 噴射溶剤を反溶剤に連続的に添加し、微細分化固体を連続的に収集する請求の範囲第14項記載の製法。

25. 噴射溶剤を反溶剤に添加し、微細分化固体をバッチ法で収集する請求の範囲第14項記載の製法。

26. 微細分化固体の収集を、熱、真空、強制的低圧不活性ガス又はその組合せの適用によって補助する請求の範囲第14項記載の製法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.